

ERK1/2 在糖尿病心肌病发展中作用机制的研究进展

易 偲 李俊明

【摘要】 糖尿病心肌病(DCM)是一种在糖尿病状态下出现的心肌病变,即在微血管病变的基础上出现心肌广泛灶性坏死,并导致亚临床的心功能异常,最终进展为心律失常、心力衰竭及心源性休克等,重症患者甚至可出现猝死。DCM 的发展与丝裂原活化蛋白激酶(也被称为胞外调节激酶,ERK)之间的相关性一直是学者们研究的热点。目前已知 ERK1/2 参与调节心肌肥厚和心功能障碍,并可以预防缺血/再灌注和心肌梗死对 DCM 造成损伤。该文针对 ERK1/2 在 DCM 发展中的作用机制进行了论述,主要包括 ERK1/2 在氧化应激、细胞凋亡、心肌肥厚、心肌纤维化等过程中所起的作用。

【关键词】 糖尿病心肌病;胞外调节激酶 1/2;心脏功能障碍;心脏重塑

Research progress on the role of ERK1/2 in the development of diabetic cardiomyopathy Yi Cai, Li Junming. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Three Gorges University (the First People's Hospital of Yichang), Yichang 443000, China

Corresponding author, Li Junming, E-mail: lijunming@medmail.com.cn

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a type of cardiomyopathy that occurs in the state of diabetes mellitus, which causes extensive myocardial necrosis on the basis of microvascular disease and leads to subclinical cardiac dysfunction that eventually progress into arrhythmia, heart failure, cardiogenic shock and even sudden death. The relationship between the development of DCM and mitogen-activated protein kinase (extracellular signal kinase, ERK) has been a hot topic for scholars. ERK1/2 has been known to regulate cardiac hypertrophy and cardiac dysfunction and prevent the cardiac injury induced by ischemia/reperfusion and myocardial infarction in DCM patients. In this article, the role of ERK1/2 in the development of DCM was reviewed, which was mainly involved with the role of ERK1/2 in oxidative stress, cellular apoptosis, cardiac hypertrophy and cardiac fibrosis, etc.

【Key words】 Diabetic cardiomyopathy; Extracellular signal kinase 1/2; Cardiac dysfunction; Cardiac remodeling

糖尿病是目前最常见的代谢性疾病,2010 年中国国家疾病预防控制中心对中国 18 周岁以上人群糖尿病的患病情况进行了调查,若应用 WHO 1999 年的诊断标准,我国糖尿病的患病率为 9.7%,若同时以 $\text{GHbA}_{1c} \geq 6.5\%$ 作为诊断标准,则患病率高达 11.6%,遂证实我国目前已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家^[1]。1972 年, Rubler 首次提出了糖尿病心肌病(DCM)的概念,其是一种特异性心肌病,发病机制较为复杂,至今仍未完全阐明,所以目前诊断上主要采用排他性诊

断的方法,治疗上也存在一定困难^[2-4]。最近有研究表明,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),也被称为胞外调节激酶(ERK),其家族成员之一的 ERK1/2 在调节心肌细胞氧化应激、细胞凋亡、心肌肥厚、心肌纤维化等过程中均发挥了作用,研究显示这些过程均与 DCM 有关^[5]。因此探讨 ERK1/2 在 DCM 发展中的作用具有重要的现实意义,并可能为临床上 DCM 的治疗提供新方向。

一、DCM

DCM 是一组在糖尿病状态下出现的心肌病变,

目前被认为是糖尿病的一种独立并发症,并逐渐在临床上引起广泛关注。UCG 提示糖尿病患者有限制性心肌改变,并伴有左心室肥大、左心室舒张末期容积减少及顺应性减低。有研究者认为,糖尿病引起的高血糖和高血脂导致的心脏氧化应激、内皮功能障碍、线粒体功能障碍、代谢紊乱和细胞外基质的重塑等均会加速 DCM 的发生和发展^[5]。

二、MAPK 信号通路

MAPK 由胰岛素激活,MAPK 信号通路是真核生物细胞内存在的一类可介导各种细胞反应的信号传导系统,MAPK 受生长因子、神经递质、激素、细胞因子等刺激后发生磷酸化而活化,进而参与细胞增殖、分化、迁移、凋亡等病理生理过程。人类 MAPK 有 4 个经典亚科,即 ERK1/2 (MAPK 3/1)、p38 (MAPKs 11-14)、c-Jun N-末端蛋白激酶 (JNK) (MAPK 8-10) 和 ERK5 (MAPK1 或 MAPK7)。MAPK 可通过磷酸化多种蛋白激酶和转录因子调节细胞的发育、存活和凋亡,从而调节心脏的病理生理以及多种心血管疾病的进程^[6-7]。

三、ERK1/2 信号通路

ERK1/2 是 MAPK 家族中的主要成员,其激活级联反应已被广泛研究。异源三聚体 G 蛋白 Ras 的激活导致丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (MEK) 的 Raf 活化,其又磷酸化并激活 MEK,而被激活的 MEK 则在苏氨酸 202 和酪氨酸 204 处磷酸化 ERK1 和 ERK2^[8]。研究显示 ERK1 和 ERK2 序列的相似度达 84%,并且可互换使用,因而电泳凝胶磷酸-ERK1 (p-ERK1) 和磷酸-ERK2 (p-ERK2) 上的双重条带通常被合并使用,代表由许多刺激物触发的总 ERK 活性^[9]。ERK1/2 的激活参与调节减数分裂、有丝分裂等功能,与细胞生长、增殖、分化、迁移和存活密切相关^[10]。

四、ERK1/2 在 DCM 进展中的作用

DCM 的发病机制尚未完全明确,目前研究者们认为 DCM 与细胞凋亡、心肌肥厚以及心肌纤维化等有关,ERK1/2 可对氧化应激、细胞凋亡、心肌肥厚、心肌纤维化等方面产生影响,从而在 DCM 的进展中发挥作用。

1. ERK1/2 与氧化应激

活性氧在 DCM 的发生发展中起着重要作用,一些研究者提出了关于活性氧和 ERK1/2 激活之间的联系假说。内皮素-1 或去氧肾上腺素 (PE) 的刺激可使心脏中活性氧水平上升,同时,刺激内皮素-1 或 PE 也会增加 ERK1/2 活性。因此,抗氧

化治疗可抑制心肌细胞中活性氧水平的升高并阻断 ERK1/2 的活化,从而阻止由此引起的心脏肥大^[11]。

高糖条件会导致 H9C2 细胞发生细胞毒性反应、细胞凋亡、活性氧过度产生、线粒体膜电位 (MMP) 降低,并且上调磷酸化 ERK1/2 (p-ERK1/2) 的表达。一些潜在的抗氧化剂,如吡虫啉和硫化氢钠能显著降低 p-ERK1/2 的表达。ERK1/2 抑制剂 U0126 也可通过增加细胞活力、减少凋亡细胞数量和活性氧产生等途径缓解高糖诱导的心肌细胞损伤^[12]。这些结果表明,通过抑制 ERK1/2 途径可以抑制活性氧的产生,从而缓解 DCM 的进程^[13]。

2. ERK1/2 与细胞凋亡

多项研究表明,ERK1/2 信号的激活在心肌细胞的氧化应激、炎症、重塑和凋亡过程中起促凋亡作用,研究者们在高糖条件下将不同药物用于抑制心脏和心肌细胞中的 ERK1/2 活化,最终达到预防 DCM 的目的,故认为 ERK1/2 的抑制可以预防高糖刺激所致的心肌细胞凋亡^[14]。

但是也有部分研究显示 ERK1/2 具有抗凋亡作用,这提示 ERK1/2 对 DCM 也可能存在潜在的保护机制^[15-16]。据报道,激活 ERK1/2 可在缺血/药物处理造成的缺血/再灌注时对心脏起保护作用^[17-18]。ERK1/2 抑制剂 U0126 可阻断缺血/再灌注损伤期间心脏中羟氯喹的保护作用^[19]。另外,Lambert 等^[18]的研究显示 U0126 可消除硫化钠在治疗心肌梗死时对心肌的保护作用。ERK1/2 能通过增强 ERK1/2 的磷酸化对糖尿病中缺血/再灌注损伤起保护作用^[20]。

3. ERK1/2 与心肌肥厚

心肌肥厚通常发生在糖尿病后期,最终导致心脏重塑、功能障碍甚至心力衰竭。建立高糖诱导的心肌细胞肥大模型是探讨 ERK1/2 在 DCM 中作用的常用方法之一,研究显示高糖可增加心肌细胞的体积和肥大基因的表达,并且可上调 ERK1/2 的表达,但不增加 MAPK 其他两个亚科 p38 MAPK 和 JNK 的活性^[21]。此外,加用 ERK1/2 抑制剂 PD98059 后,心肌细胞的肥大程度得到控制。在链脲佐霉素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠中也同样观察到 ERK1/2 表达的上调和心肌肥厚,研究结果提示糖尿病时 ERK1/2 的激活会导致心肌肥厚^[1]。

4. ERK1/2 与心肌纤维化

心肌纤维化是 DCM 心功能障碍的另一个重要标志。转化生长因子 β (TGF- β) 可促进成纤维细胞

释放胶原,引起心肌细胞纤维化。最近的一项研究显示,在高糖条件下,TGF- β 和 p-ERK1/2 表达上调,而 TGF- β 的这种表达上调受 U0126 抑制,提示 ERK1/2 参与高糖诱导的 TGF- β 表达^[22]。此外,高糖可增加心脏成纤维细胞中 ERK1/2 的活性,ERK1/2 抑制剂 PD98059 或 U0126 可抑制高糖诱导的成纤维细胞的增殖和胶原表达^[22]。这些研究表明阻断 ERK1/2 信号可能对 DCM 起保护作用^[23]。

5. 成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)对 ERK1/2 信号通路的作用

目前认为 FGF-21 可特异性调节葡萄糖和脂质代谢。心脏可能是 FGF-21 的靶器官,但无论是在正常状态还是糖尿病状态下,研究者都没能完全了解 FGF-21 对心脏的作用^[24]。但 FGF-21 已被证明对 DCM 的发展、心肌缺血/再灌注损伤和异丙肾上腺素(ISO)诱发的心脏肥大起保护作用^[24-27]。FGF-21 可通过激活 ERK1/2 对糖尿病小鼠的心脏起保护作用^[26]。ERK1/2 抑制剂 PD98059 可完全消除 FGF-21 对糖尿病诱导的心肌细胞凋亡的预防作用。同时用 FGF-21 和 PD98059 处理 STZ 诱导的糖尿病小鼠,PD98059 能阻断 FGF-21 对心脏重塑和功能障碍的保护作用^[24]。我们应对 FGF-21 信号和 ERK1/2 激活的相互作用进行研究,明确 ERK1/2 在 FGF-21 信号传导中的作用。

五、展望

ERK1/2 涉及细胞的生长和凋亡,因此对其严格调控对于细胞的存活及生长至关重要。活性氧以及严重的损伤、刺激导致的生理和病理疾病状态会激活 ERK。ERK1/2 信号级联的激活已被证实参与介导多数应激刺激引起的心脏肥大,因此,抑制 ERK1/2 途径的化合物如 MEK-ERK 抑制剂、PD98059 和 U0126 可用于抑制心肌肥厚中心脏的过度生长。此外,FGF-21 通过 ERK1/2 的激活对 DCM 的发展、心肌缺血/再灌注损伤和 ISO 诱导的心脏肥大起保护作用。总之,ERK1/2 在 DCM 病变过程中起着重要作用,但其复杂的病理生理机制尚需要经过大量实验阐明,我们期待进一步的研究能为 DCM 的治疗提供新的靶点。

参 考 文 献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 2013 年中国 2 型糖尿病防治指南. 中华糖尿病杂志, 2014, 6 (7): 447-497.
[2] Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev, 2013, 18 (2): 149-166.

[3] Wang S, Ding L, Ji H, Xu Z, Liu Q, Zheng Y. The role of p38 MAPK in the development of diabetic cardiomyopathy. Int J Mol Sci, 2016, 17 (7): 178-189
[4] 程明月, 郭海, 郑宏. 糖尿病心肌中线粒体膜通透性转化孔变化的研究进展. 新医学, 2016, 47 (2): 73-75.
[5] Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 2016, 67 (25): 2996-3010.
[6] Gomita Y, Esumi S, Sugiyama N, Kitamura Y, Koike Y, Motoda H, Sendo T, Kano Y. Intracranial self-stimulation-reward induces neurite extension in PC12m3 cells and activation of the p38 MAPK pathway. Neurosci Lett, 2017, 649: 78-84.
[7] Rodríguez-Carballo E, Gómez B, Ventura F. p38 MAPK signaling in osteoblast differentiation. Front Cell Dev Biol, 2016, 4: 40.
[8] Huang X, He Y, Chen Y, Wu P, Gui D, Cai H, Chen A, Chen M, Dai C, Yao D, Wang L. Baicalin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via adenosine A2a receptor related TGF-beta1-induced ERK1/2 signaling pathway. BMC Pulm Med, 2016, 16 (1): 132.
[9] Kurita H, Okuda R, Yokoo K, Inden M, Hozumi I. Protective roles of SLC30A3 against endoplasmic reticulum stress via ERK1/2 activation. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 479 (4): 853-859.
[10] Mutlak M, Kehat I. Extracellular signal-regulated kinases 1/2 as regulators of cardiac hypertrophy. Front Pharmacol, 2015, 6: 149.
[11] Tanaka K, Honda M, Takabatake T. Redox regulation of MAPK pathways and cardiac hypertrophy in adult rat cardiac myocyte. J Am Coll Cardiol, 2001, 37 (2): 676-685.
[12] Sager HB, Hulsmans M, Lavine KJ, Moreira MB, Heidt T, Courties G, Sun Y, Iwamoto Y, Tricot B, Khan OF, Dahlman JE, Borodovsky A, Fitzgerald K, Anderson DG, Weissleder R, Libby P, Swirski FK, Nahrendorf M. Proliferation and recruitment contribute to myocardial macrophage expansion in chronic heart failure. Circ Res, 2016, 119 (7): 853-864.
[13] Kim DE, Kim B, Shin HS, Kwon HJ, Park ES. The protective effect of hispidin against hydrogen peroxide-induced apoptosis in H9c2 cardiomyoblast cells through Akt/GSK-3beta and ERK1/2 signaling pathway. Exp Cell Res, 2014, 327 (2): 264-275.
[14] Ni R, Cao T, Xiong S, Ma J, Fan GC, Laceyfield JC, Lu Y, Le Tissier S, Peng T. Therapeutic inhibition of mitochondrial reactive oxygen species with mito-TEMPO reduces diabetic cardiomyopathy. Free Radic Biol Med, 2016, 90: 12-23.
[15] Yao Y, Li R, Ma Y, Wang X, Li C, Zhang X, Ma R, Ding Z, Liu L. α -Lipoic acid increases tolerance of cardiomyoblasts to glucose/glucose oxidase-induced injury via ROS-dependent ERK1/2 activation. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823 (4): 920-929.
[16] Wang WK, Lu QH, Zhang JN, Wang B, Liu XJ, An FS, Qin WD, Chen XY, Dong WQ, Zhang C, Zhang Y, Zhang MX. HMGB1 mediates hyperglycaemia-induced cardiomyocyte apoptosis via ERK/Ets-1 signalling pathway. J Cell Mol Med, 2014, 18

- (11): 2311-2320.
- [17] Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3 β . *Diabetes*, 2007, 56 (1): 127-136.
 - [18] Lambert JP, Nicholson CK, Amin H, Amin S, Calvert JW. Hydrogen sulfide provides cardioprotection against myocardial/ischemia reperfusion injury in the diabetic state through the activation of the RISK pathway. *Med Gas Res*, 2014, 4 (1): 20.
 - [19] Bourke L, McCormick J, Taylor V, Pericleous C, Blanchet B, Costedoat-Chalumeau N, Stuckey D, Lythgoe MF, Stephanou A, Ioannou Y. Hydroxychloroquine protects against cardiac ischaemia/reperfusion injury in vivo via enhancement of ERK1/2 phosphorylation. *PloS one*, 2015, 10 (12): e0143771.
 - [20] Filippone SM, Samidurai A, Roh SK, Cain CK, He J, Salloum FN, Kukreja RC, Das A. Reperfusion therapy with rapamycin attenuates myocardial infarction through activation of AKT and ERK. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4619720.
 - [21] Dong B, Xue R, Sun Y, Dong Y, Liu C. Sestrin 2 attenuates neonatal rat cardiomyocyte hypertrophy induced by phenylephrine via inhibiting ERK1/2. *Mol Cell Biochem*. 2017 May 11. doi: 10.1007/s11010-017-3020-2. [Epub ahead of print]
 - [22] Wu H, Li GN, Xie J, Li R, Chen QH, Chen JZ, Wei ZH, Kang LN, Xu B. Resveratrol ameliorates myocardial fibrosis by inhibiting ROS/ERK/TGF- β /periostin pathway in STZ-induced diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 5.
 - [23] Song SE, Kim YW, Kim JY, Lee DH, Kim JR, Park SY. IGFBP5 mediates high glucose-induced cardiac fibroblast activation. *J Mol Endocrinol*, 2013, 50 (3): 291-303.
 - [24] Zhang C, Huang Z, Gu J, Yan X, Lu X, Zhou S, Wang S, Shao M, Zhang F, Cheng P, Feng W, Tan Y, Li X. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from apoptosis in a diabetic mouse model via extracellular signal-regulated kinase 1/2-dependent signalling pathway. *Diabetologia*, 2015, 58 (8): 1937-1948.
 - [25] Tan Y, Ichikawa T, Li J, Si Q, Yang H, Chen X, Goldblatt CS, Meyer CJ, Li X, Cai L, Cui T. Diabetic downregulation of Nr2f activity via ERK contributes to oxidative stress-induced insulin resistance in cardiac cells in vitro and in vivo. *Diabetes*, 2011, 60 (2): 625-633.
 - [26] Yan X, Chen J, Zhang C, Zhou S, Zhang Z, Chen J, Feng W, Li X, Tan Y. FGF21 deletion exacerbates diabetic cardiomyopathy by aggravating cardiac lipid accumulation. *J Cell Mol Med*, 2015, 19 (7): 1557-1568.
 - [27] Planavila A, Redondo I, Hondares E, Vinciguerra M, Muntis C, Iglesias R, Gabrielli LA, Sitges M, Giralt M, van Bilsen M, Villarroya F. Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice. *Nat Commun*, 2013, 4: 2019.

(收稿日期: 2017-08-25)

(本文编辑: 洪悦民)

